

10501763

Rec'd PCT/PTO 19 JUL 2004
10/501763(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/059882 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 211/46,
A61K 31/445

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14389

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Dezember 2002 (17.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

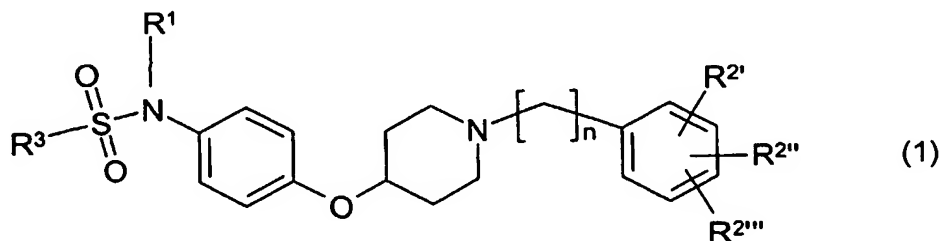
(30) Angaben zur Priorität:
102 01 550.3 17. Januar 2002 (17.01.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLZEMANN, Gün-
ter [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6b, 64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE). PRÜCHER, Helmut [DE/DE]; KönigsbergerStrasse 9, 64646 Heppenheim (DE). SCHIEMANN,
Kai [DE/DE]; Mühlalstrasse 50, 64297 Darmstadt (DE).
LEIBROCK, Joachim [DE/DE]; Mühlstrasse 91A, 64319
Pfungstadt (DE). GREINER, Hartmut [DE/DE]; Kreuz-
strasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). BURGER, Christa
[DE/DE]; Carsonweg 23, 64289 Darmstadt (DE). VON
MELCHNER, Laurie [DE/DE]; Wilhelm-Bonn-Strasse
8F, 61476 Kronberg (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHENOXY PIPERIDINES FOR TREATING DISEASES SUCH AS SCHIZOPHRENIA AND DEPRESSION

(54) Bezeichnung: PHENOXY-PIPERIDINE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN WIE SCHIZOPHRENIE UND DE-
PRESSION

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (1), wherein R^1 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$, R^3 and n are defined as per claim 1. Said compounds are effectors of the nicotinic and/or muscarinic acetylcholine receptor and are suitable for the prophylaxis or treatment of schizophrenia, depression, panic attacks, dementia, Alzheimer's disease, Lewy body dementia, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Tourette's syndrome, learning limitations and memory loss, senile mnemasthenia, for relieving withdrawal symptoms in nicotine dependency, or for the prophylaxis or treatment of cerebral apoplexy or cerebral damage caused by toxic compounds.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (1) worin R^1 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$, R^3 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind Effektoren des nikotinischen und/oder muskarinischen Acetylcholinrezeptors und eignen sich zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

WO 03/059882 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

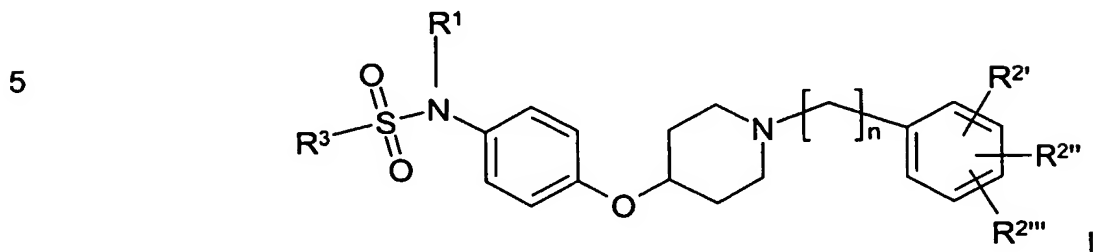
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

PHENOXY-PIPERIDINE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN
WIE SCHIZOPHRENIE UND DEPRESSION

Die Erfindung betrifft Phenoxy-Piperidine der Formel I



worin

- 10 R¹ H oder A,
R²', R²'', R²''' jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OCH₃, OCF₃, Hal,
CN, COOR¹, CONR¹ oder NO₂,
R³ A, Ar, A-Ar,
R⁴ H, A,
15 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
ersetzt sein können,
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR⁴,
20 N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂,
NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, SO₂A substituiertes Phenyl, Naphthyl
oder Biphenyl,
A-Ar Arylalkyl, wobei A und Ar eine der vorgenannten Bedeutungen
haben,
25 Hal F, Cl, Br oder I und
n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen sind insbesondere Effektoren des nikotinischen und/oder
- 10 muskarinischen Acetylcholinrezeptors, wobei sie agonistische bzw. antagonistische Wirkung zeigen.

- Von der gut charakterisierten Klasse der Acetylcholinrezeptoren werden einige Mitglieder für bestimmte Krankheitsbilder des zentralen
- 15 Nervensystems verantwortlich gemacht. Bekannte Wirkstoffe, die mit der Klasse der Acetylcholinrezeptoren wechselwirken können, sind beispielsweise Pilocarpin, Nicotin, Lobelin und Epibatidin.

- Phenoxypiperidin-Derivate mit antagonistischer Wirkung auf den muskarinischen Acetylcholinrezeptor sind beispielsweise aus der
- 20 WO 98/06697 bekannt; weitere muskarinische Antagonisten sind in der US 6,037,352 offenbart. Substanzen, die an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor binden, sind z.B. in der WO 00/42044 und der EP 0 955 301 A2 beschrieben.

- 25 Die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich in zwei prinzipielle Hauptklassen unterteilen, in Abhängigkeit von den Orten, an denen sie vorkommen.
- Zum einen sind dies die neuromuskulären Rezeptoren. Diese werden weiter unterteilt in $(\alpha_1\alpha_1\beta\epsilon\delta)$ – und $(\alpha_1\alpha_1\beta\gamma\delta)$ – Rezeptoren. Zum anderen
- 30 existieren die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die in den

Ganglien gefunden werden. Bei diesen unterscheidet man zwischen den (β_2 - β_5) - Rezeptoren und den (α_2 - α_9) - Rezeptoren, siehe hierzu auch „Basic Neurochemistry“, Ed. Siegel et. al., Raven Press, New York 1993.

- 5 Die Substanzen der Formel I sind in der Lage mit allen Rezeptoren dieser Rezeptorklasse eine Wechselwirkung einzugehen. Besonders gut wechselwirken die Substanzen der Formel I mit dem nikotinischen α_7 -Rezeptor.
- 10 Ein in-vitro Nachweis der Wechselwirkung mit dem nikotinischen α_7 -Rezeptor kann beispielsweise analog zu J.M. Ward et al, FEBS 1990, 270, 45-48 oder D.R.E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363 erfolgen. Weitere in-vitro Tests für nikotinische Rezeptoren sind in F.E. D'Amour et al, Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3rd Ed., The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al, Neuroscience 1998, 15 85, 1121-1133 oder B. Latli et al, J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-22234 beschrieben.
- 20 Von den muskarinischen Acetylcholinrezeptoren sind die Subtypen m1, m2, m3 und m4 bekannt.
- Wechselwirkungen von Substanzen mit den muskarinischen Rezeptoren m1 und m2 können beispielsweise mittels des ^3H -QNB (Chinuclidinylbenzilat) Inhibitionstests bestimmt werden. Der Test wird
- 25 gemäß Yamamura and Snyder (Yamamura, H.I. und Snyder S.H., Proc Nat Acad Sci USA 1974; 71: 1725-9) ausgeführt: Dabei wird Rattenhirn in 400 vol (w/v) 0,32 M Sucrose homogenisiert und anschließend bei 1000 x g für 10 min bei 2 °C zentrifugiert. 100 µl des Überstands werden mit 0,4 nM ^3H -QNB in einem Gesamtvolumen von 500 µl (50 mM Phosphatpuffer, pH 7.4) bei 25 °C für 1 h inkubiert. Unspezifische Bindung wird mit 1 µM
- 30 QNB bestimmt.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können für die Prophylaxe oder Behandlung solcher Erkrankungen des Zentralnervensystems verwendet werden, bei denen eine Bindung an
5 den nikotinischen und/oder muskarinischen Acetylcholinrezeptor zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

Diese Krankheiten umfassen Schizophrenie, Depression, Angstzustände, Demenz, dabei insbesondere Morbus Alzheimer und Lewy bodies
10 Dementia, neurodegenerative Erkrankungen, Parkinson'sche Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen bei Nikotinabhängigkeit.
Verbindungen der Formel I finden durch die neuroprotektive Wirkung
15 Anwendung bei Schlaganfall und Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen
20 pharmakologisch wirksamen Verbindungen eingesetzt werden, wie z.B. mit den in der WO 98/06697 offenbarten Substanzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

25 Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate eignen sich auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (Enantiomeren und deren Racemate sowie Diastereomeren), Hydrate und Solvate dieser
30 Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich

aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen

10 Verbindungen gespalten werden.

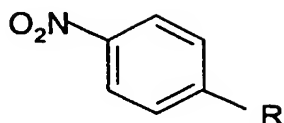
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

20 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

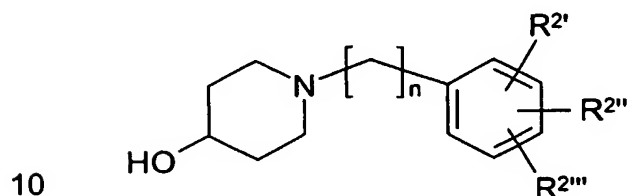
25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man folgende Reaktionsschritte ausführt:

30 a) Eine Verbindung der Formel V



V,

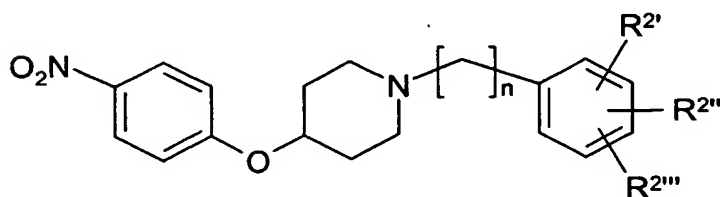
5 worin R eine bei nukleophilen Substitutionen an Aromaten üblicherweise eingesetzte nukleophile Abgangsgruppe wie beispielsweise F, Cl, Br oder I ist, wird mit einer Verbindung der Formel VI



VI,

10 worin $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion gebracht, wobei eine Verbindung der Formel IV erhalten wird

15

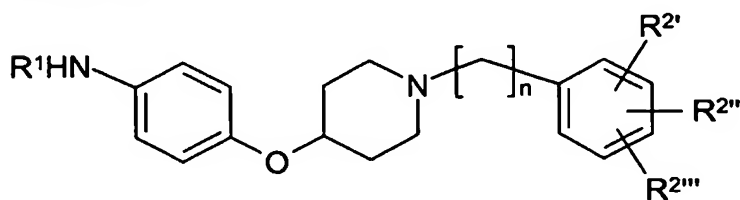


IV.

20

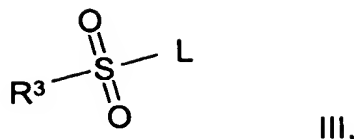
b) Anschließend wird das erhaltene Phenoxy-Piperidin der Formel IV durch Hydrieren und gegebenenfalls Alkylieren zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt

25



II,

30 worin R^1 eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, die dann c) weiter mit einer Verbindung der Formel III



5 worin R³ eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und L eine an sich bekannte nukleophile Abgangsgruppe, vorzugsweise Hal und besonders bevorzugt Cl ist, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

10 Als eine Verfahrensvariante kann die Sulfonierung nach Schritt (c) auch vor der Alkylierung nach Schritt (b) erfolgen.

10 Eine erhaltene Base der Formel I wird durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umgewandelt.

15 Gegenstand der Erfindung sind zudem die Hydroxypiperidine der Formel VI und die Phenoxypiperidine der Formel IV als Zwischenverbindungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Arzneimittel.

25 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Effektoren des nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

25 Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Effektoren des muskarinischen Acetylcholinrezeptors.

30 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittelwirkstoffe als nikotinische Acetylcholinrezeptor Effektoren und/oder

- 5 muskarinische Acetylcholinrezeptor Effektoren zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere Arzneimittel, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer Dysfunktion nikotinischer und/oder muskarinischer Acetylcholinrezeptoren beruhen.
- 15 Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von
- 20 Krankheiten, bei denen bei denen die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe an nikotinische und/oder muskarinische Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
- 25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea
- 30 Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen

bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

5 Gegenstand der Erfindung sind schließlich pharmazeutische Zubereitungen enthaltend die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate, und ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen.

10 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten können, wie etwa A, R² oder R⁴, gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

15 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-
20 Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
25 vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethyl-
30 bicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei

jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR⁵,
5 N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COR⁵, NR⁵CON(R⁵)₂, NR⁵SO₂A,
COR⁵, SO₂NR⁵, SO₂NR⁵ oder SO₂A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder
Biphenyl, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat und R⁵
und m eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen haben.
Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl
10 oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m-
oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-
Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-
methylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-,
m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder
15 p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl,
o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-
Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-
(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-
Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-,
20 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-,
2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-,
2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl-
oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-
5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-
25 Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl-
oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-
Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder
3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-
(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl,
30 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-
phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-
5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl,

p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl,
2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl,
4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-
bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-
5 Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-
Triisopropylphenyl, 2-, 3 oder 4-Methoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-
Ethoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-Propoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-
Butoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-Pentoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-
Hexoxycarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-Methylaminocarbonyl-phenyl, 2-, 3
10 oder 4-Ethylaminocarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-Propylaminocarbonyl-
phenyl, 2-, 3 oder 4-Butylaminocarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-
Pentylaminocarbonyl-phenyl, 2-, 3 oder 4-Hexylaminocarbonyl-phenyl, 2,3-,
2,4- oder 2,5-Di-methylaminocarbonyl-phenyl oder 2,3-, 2,4- oder 2,5-Di-
ethylaminocarbonyl-phenyl.
15 Besonders bevorzugt ist Ar Phenyl oder o-Methoxyphenyl.

A-Ar bedeutet Arylalkyl, wobei A und Ar eine der zuvor angegebenen
Bedeutungen haben. A-Ar ist vorzugsweise Benzyl, Phenylethyl,
Phenylpropyl, Phenylbutyl, Phenylpentyl, Phenylhexyl, Phenylheptyl,
20 Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl oder Naphthylbutyl.
Besonders bevorzugt ist A-Ar Benzyl oder Phenylethyl.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt Fluor,
Chlor oder Brom.

25 R^1 bedeutet Wasserstoff oder A, wobei A eine der zuvor genannten
Bedeutungen hat. R^1 ist vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl,
i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl. R^1 ist besonders bevorzugt
Wasserstoff.

30 R^2 , R^2 ', R^2 '' jeweils unabhängig voneinander bedeutet H, A, OH, OCH₃,
OCF₃, Hal, CN, COOR¹, CONR¹ oder NO₂, wobei A, Hal und R¹ eine der

- vorgenannten Bedeutungen haben. $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ sind insbesondere Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyan, Nitro, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, Butylaminocarbonyl, Pentylaminocarbonyl oder Hexylaminocarbonyl. $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ sind besonders bevorzugt Wasserstoff.
- 10 R^3 bedeutet A, Ar, A-Ar, wobei A, Ar und A-Ar eine der vorgenannten Bedeutungen haben. R^3 ist insbesondere Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-
- 15 Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl, Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-
- 20 methylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-
- 25 (Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl-
- 30 oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl-

- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl,
- 5 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl,
- 10 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl, Benzyl, 2-, 3- oder 4-Nitro-phenylmethyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Di-nitro-phenylmethyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-,
- 15 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-nitro-phenylmethyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl, Phenylpentyl, Phenylhexyl, Phenylheptyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl oder Naphthylbutyl.
- R^3 ist besonders bevorzugt 2,2,2-Trifluor-ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Nitro-phenylmethyl.
- 20
- n ist 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10. n ist vorzugsweise 0, 1, 2, 3, 4 oder 5. Besonders bevorzugt ist $n = 1$.
- 25
- Insbesondere sind Gegenstand der Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Dabei gilt für eine gegebene Verbindung der Formel I folgender Grundsatz: Je mehr der darin enthaltenen Reste eine bevorzugte Bedeutung haben, desto stärker ist die
- 30
- Verbindung insgesamt bevorzugt. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher

bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- 5 in Ia R^1 Wasserstoff bedeutet;
- in Ib $R^{2'}$, $R^{2''}$ und $R^{2'''}$ Wasserstoff bedeuten;
- 10 in Ic R^3 n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2,2,2-Trifluor-ethyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Nitrophenyl-methyl bedeutet;
- in Id R^3 i-Propyl bedeutet;
- in Ie R^3 Benzyl bedeutet;
- 15 in If n 1 bedeutet;
- in Ig n 0 oder 1 und
 R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
- 20 In Ih n 0 oder 1,
 R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und
 $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Hal, Methyl oder Methoxy bedeuten;
- 25 In li n 0 oder 1,
 R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Hal, Methyl oder Methoxy bedeuten und
 R^3 n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2,2,2-Trifluor-ethyl,
30 Phenyl, Benzyl oder 2-Nitrophenyl-methyl bedeutet;
- In lj n 0 oder 1,

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
R^{2'}, R^{2''}, R^{2'''} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Hal,
 Methyl oder Methoxy bedeuten und
R³ i-Propyl oder Benzyl bedeutet.

5

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere folgende Verbindungen der Formel I:

- 10 a) N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-phenyl-methansulfonamid,
 b) N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-[2-nitro-phenyl]-
 methansulfonamid,
 c) N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid,
 d) Propan-2-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
15 e) Butan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
 f) Propan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
 g) 2,2,2-Trifluoro-ethan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-
 phenyl]-amid

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

30

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht

isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umgesetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5 Die Phenoxy-Piperidine der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Nitrohalogenbenzole der Formel V mit Piperidinen der Formel VI zu Phenoxy-Piperidinen der Formel IV umgesetzt, die nach Hydrieren und gegebenenfalls Alkylieren mit geeigneten Sulfonylverbindungen der Formel III, wie beispielsweise den entsprechenden Sulfonsäurechloriden, umgesetzt werden.

10 Die Nitrobenzolderivate der Formel V sind in der Regel bekannt und kommerziell erhältlich; die nicht bekannten Verbindungen der Formel V können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. Entsprechendes gilt für die Phenoxy-Piperidine der Formel VI: Diese
15 Verbindungen sind bekannt oder vorzugsweise durch Umsetzung von Hydroxypiperidinen mit Benzylhalogeniden herstellbar.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI wird bevorzugt folgendermaßen ausgeführt: Ein Hydroxypiperidin
20 der Formel VI wird in DMF gelöst und 1.5 Äquivalente einer starken Base wie Natriumhydrid, Natriumethylat oder Kalium-tert.-Butylat (vorzugsweise Kalium-tert.-Butylat) zugegeben. Es wird circa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann eine Nitroverbindung der Formel V in DMF gelöst zugetropft. Es wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur
25 gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die Kristalle werden abgeaugt, gewaschen und gegebenenfalls umkristallisiert.

Die Hydrierung der Nitroverbindungen der Formel IV zum entsprechenden Amin erfolgt üblicherweise nach Standardvorschriften der organischen
30 Chemie mit einem geeigneten Hydrierkatalysator, vorzugsweise Ra-Ni, in einem polaren, protischen Lösemittel wie beispielsweise Methanol bei

normalem oder erhöhtem Druck und Temperaturen von 20 bis 200 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

5 Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand weiter umgesetzt.

Zur Herstellung derjenigen Varianten der Verbindungen der Formel I, bei denen der Rest R² nicht Wasserstoff ist, schließt sich nun eine Alkylierung an, die beispielsweise gemäß der Leuckart-Wallach-Reaktion erfolgen kann, einer Standardmethode zur Alkylierung von Aminen.

10 Die nach Hydrieren und gegebenenfalls Alkylieren erhaltenen Verbindungen der Formel II werden schließlich mit den Sulfonverbindungen der Formel III zu den Phenoxy-Piperidin-Sulfonamiden der Formel I umgesetzt.

15 Ebenso gut kann die Alkylierung erst im Anschluß an die Sulfonierung unter Deprotonierung des Sulfonamids mit geeigneten Alkylentien wie beispielsweise Alkyljodid erfolgen.

Die zuvor beschriebenen Umsetzungen erfolgen in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels
20 vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums.

25 Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie
30 Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme);

Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10° und 150° , normalerweise zwischen 0° und 130° , bevorzugt zwischen 0° und 50° , besonders bevorzugt bei Raumtemperatur.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoessäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen.

5

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

10

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

15

20

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

25

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

30

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind,

nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-

Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines
10 zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder
15 Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen
20 etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten
25 werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B.
30 durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die

oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine
5 Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

10 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

15 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der
30 Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-

mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
5 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder
10 alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der
15 Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren
20 Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B.
25 orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen,
30 Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner

Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 100 mg, insbesondere zwischen 10 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und 1 mg/kg Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die orale Anwendung ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

10

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

20

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

25

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

30

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche,

Linderung von Entzugserscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, wäscht die organische Phase mit NaCl-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie mittels präparativer HPLC:

15

20

Säule: RP 18 (15 µm) Lichrosorb 250x50

Fließmittel: A: 98H₂O; 2CH₃CN; 0,1% TFA

B: 10H₂O; 90CH₃CN; 0,1% TFA

UV-Detektion: 250 nm

Fluß: 10 ml/min

25

Massenspektrometrie (MS): ESI (Elektrospray-Ionisation) (M+H)⁺

EI (Elektronenstoß-Ionisation) (M⁺)

30

Beispiel 1: (Synthese der Vorstufe)

1 g 1-Benzyl-4-(4-nitro-phenoxy)-piperidin werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 1 g RaNi/H₂ nach Standardvorschriften hydriert. Das Gemisch wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer getrocknet: 4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamin.

5 DC in Methanol, R_f = 0,73; EI-MS (M⁺) 282.

Beispiel 2:

200 mg 4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamin und 162 mg
10 Phenylmethanolsulfonylchlorid werden in 10 ml DMF gelöst und 0,25 ml Triethylamin zugegeben. Das Gemisch wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Es erfolgt die übliche Aufarbeitung: N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-phenyl-methansulfonamid.

DC in Methanol, R_f = 0,40; HPLC-ESI-MS (M+H)⁺ 437.

15

Beispiel 3

Analog zu Beispiel 2 erhält man aus der Umsetzung von 4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamin mit

20 a) Phenylsulfonylchlorid:

N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid.

DC in Methanol, R_f = 0,58; EI-MS (M)⁺ 422.

b) (2-Nitrophenyl)-methansulfonylchlorid:

25 N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-[2-nitro-phenyl]-methansulfonamid.

DC in Methanol, R_f = 0,32; HPLC-ESI-MS (M+H)⁺ 482.

c) Propan-2-sulfonylchlorid:

30 Propan-2-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid.

DC in Methanol, R_f = 0,63; HPLC-ESI-MS (M+H)⁺ 425.

d) Butan-1-sulfonylchlorid:

Butan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid.

e) Propan-1-sulfonylchlorid:

5 Propan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid.

DC in Methanol, $R_f = 0,63$; HPLC-ESI-MS $(M+H)^+$ 425.

f) 2,2,2-Trifluoro-ethan-1-sulfonylchlorid:

10 2,2,2-Trifluoro-ethan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid.

DC in Methanol, $R_f = 0,66$; HPLC-ESI-MS $(M+H)^+$ 429.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt

30

auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

5 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

10 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

15 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

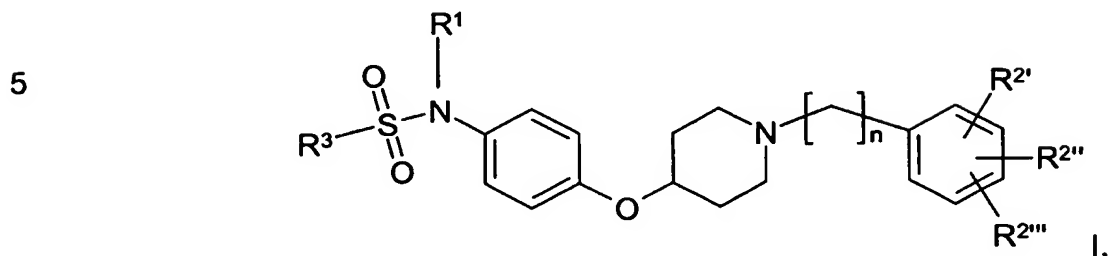
20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

- 10 R^1 H oder A,
 $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OCH₃, OCF₃, Hal,
 CN, COOR¹, CONR¹ oder NO₂,
 R^3 A, Ar oder A-Ar,
 R^4 H oder A,
 15 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
 eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
 durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
 ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR⁴,
 20 N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂,
 NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, SO₂A substituiertes Phenyl, Naphthyl
 oder Biphenyl,
 A-Ar Arylalkyl, wobei A und Ar eine der vorgenannten Bedeutungen
 haben,
 25 Hal F, Cl, Br oder I und
 n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10
 bedeutet,
 sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
 Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 Wasserstoff bedeutet,
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ Wasserstoff bedeuten,
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

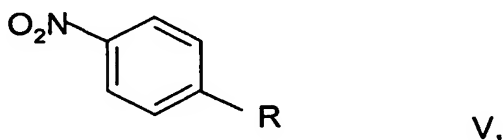
10 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
 R^3 n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2,2,2-Trifluor-ethyl, Phenyl, Benzyl
oder 2-Nitrophenyl-methyl bedeutet,
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
worin
n 1 bedeutet,
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren
20 Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

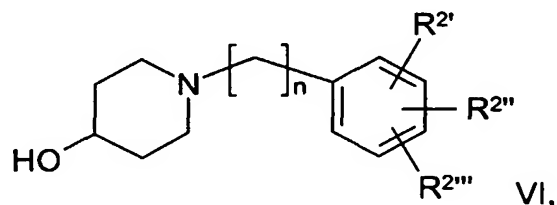
25 6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-phenyl-methansulfonamid,
N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-C-[2-nitro-phenyl]-
methansulfonamid,
N-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-benzolsulfonamid,
Propan-2-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
Butan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
Propan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-amid,
30 2,2,2-Trifluoro-ethan-1-sulfonsäure[4-(1-benzyl-piperidin-4-yloxy)-
phenyl]-amid,

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

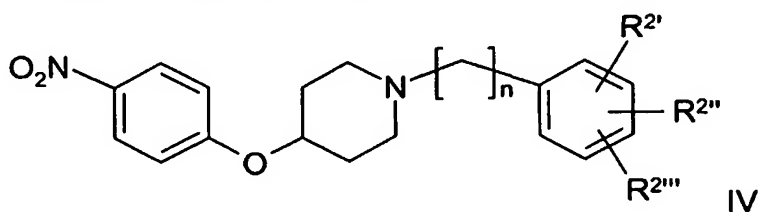
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-6 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) eine Verbindung der Formel V



worin R eine für nukleophile Substitutionen am Aromaten üblicherweise eingesetzte nukleophile Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel VI

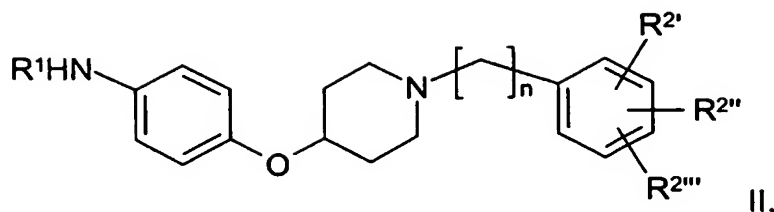


worin R^2 , R^2 , $R^{2''}$ und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, zu einer Verbindung der Formel IV



umsetzt,

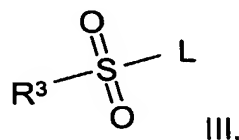
- b) das dabei erhaltene Phenoxy-Piperidin der Formel IV durch Hydrieren und gegebenenfalls Alkylieren zu einer Verbindung der Formel II



5

worin R¹ eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt, die man dann

c) weiter mit einer Verbindung der Formel III



10

worin R³ eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und L eine
an sich bekannte nukleophile Abgangsgruppe ist, zu einer
Verbindung der Formel I umsetzt

15

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,
und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze
umwandelt.

20

8. Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 als Effektoren des nikotinischen
Acetylcholinrezeptors.

25

9. Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 als Effektoren des muskarinschen
Acetylcholinrezeptors.

30

10. Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 6 als Arzneimittel.

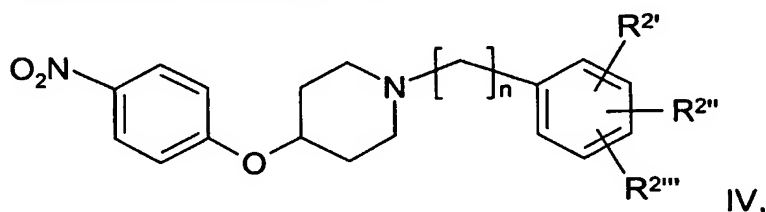
11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
5 Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
10 Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
15 Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel
20 enthaltenen Wirkstoffe an nikotinische und/oder muskarinische Acetylcholinrezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
25 Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen,
30 Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugserscheinungen bei

Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen.

- 5 15. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.
- 10 16. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder
- 15 mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 20 17. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 25 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
- 30 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6,

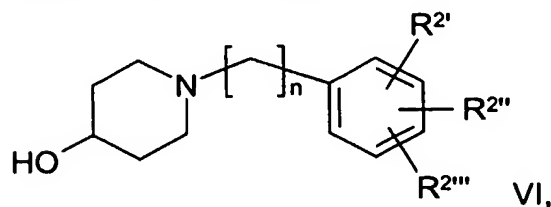
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Angstzuständen, Demenz, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia, neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson'scher Krankheit, Chorea Huntington, Tourette's Syndrom, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, altersbedingte Gedächtnisschwäche, Linderung von Entzugerscheinungen bei Nikotinabhängigkeit, Schlaganfall oder Schädigung des Gehirns durch toxische Verbindungen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

19. Zwischenverbindungen der Formel IV



worin $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
sowie deren Salze.

20. Zwischenverbindungen der Formel VI



worin $R^{2'}$, $R^{2''}$, $R^{2'''}$ und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
sowie deren Salze.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 02/14389

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D211/46 A61K31/445		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TANG, WEI-FANG ET AL: "Studies of etherification of 1-substituted phenylethyl-4- hydroxypiperidines" retrieved from STN Database accession no. 133:207639 XP002233662 Zusammenfassung & ZHONGGUO YAOKE DAXUE XUEBAO (2000), 31(2), 81-83 , --- -/--	19,20
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 6. März 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/03/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LARSEN S.D. ET AL: "Reactions of Allylsilanes with Simple Iminium Salts in Water: A Facile Route to Piperidines via an Aminomethano Desilylation-Cyclization Process" J.AM.CHEM.SOC., Bd. 108, 1986, Seiten 3512-3513, XP002233646 Seite 3513; Beispiel 1; Tabelle I ----	20
X	LLOYD W. ET AL: "Some Observations Relating to the Use of 1-aryl-4-alkoxypiperidin-4-yl Groups for the Protection of the 2'-hydroxy Functions in the Chemical Synthesis of Oligoribonucleotides" J.CHEM.SOC., PERKIN TRANS.1, Bd. 2, 2000, Seite 165-176 XP002233647 Scheme 2, Structure 12 Seite 166, Spalte 1, Absatz 3 ----	20
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. brn 169581, brn 168865, brn 146735 XP002233649 Zusammenfassung & HAHN ET AL: HELV. CHIM. ACTA, Bd. 1943, Seite 1132 ----	20
X	US 2 776 293 A (JOSEPH LEVY ET AL) 1. Januar 1957 (1957-01-01) Spalte 4, Zeile 39; Beispiel II Spalte 5, Zeile 16 - Zeile 19 ----	20
A	EP 0 449 187 A (DU PONT MERCK PHARMA) 2. Oktober 1991 (1991-10-02) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche ----	1-20
A	US 5 202 346 A (BUTERA JOHN A ET AL) 13. April 1993 (1993-04-13) Zusammenfassung Ansprüche Beispiele -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/14389

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 20 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 20 (teilweise)

Die Recherche des Anspruchs 20 ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich des Patentanspruchs 20 unmöglich. Die Recherche wurde daher auf die Beispiele beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 02/14389

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2776293	A	01-01-1957	KEINE
EP 0449187	A	02-10-1991	US 5169855 A 08-12-1992
		CA 2038692 A1 29-09-1991	
		EP 0449187 A2 02-10-1991	
		IE 911012 A1 09-10-1991	
		JP 4356462 A 10-12-1992	
		PT 97200 A 29-11-1991	
US 5202346	A	13-04-1993	US 5254689 A 19-10-1993